

A Importância do Diagnóstico Diferencial de Encefalite Límbica Autoimune em Doentes com Sintomas Neuropsiquiátricos

The Importance of the Differential Diagnosis of Autoimmune Limbic Encephalitis in Patients with Neuropsychiatric Symptoms

Ana Lúcia Samico Gonçalves^{✉*}, Ângela Venâncio*, Graça Duarte Sousa**

RESUMO

Introdução: A encefalite límbica autoimune revela-se muitas vezes uma síndrome paraneoplásica que pode afetar o sistema nervoso central. Manifesta-se com alterações das funções psicológicas e pode surgir apenas com sintomas psiquiátricos isolados. Frequentemente, o contacto inicial com estes doentes é realizado pelo psiquiatra. Deste modo, é essencial a consideração desta patologia como diagnóstico diferencial, visto a sua deteção e tratamento precoces melhorarem consideravelmente o prognóstico de vários tipos de neoplasias.

Objetivo: O objetivo deste trabalho foi abordar a encefalite límbica autoimune como diagnóstico diferencial em doentes com sintomas neuropsiquiátricos.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados *PubMed* com as seguintes palavras: *limbic encephalitis, psychiatric*.

Resultados e Conclusão: A associação entre os diversos tipos de anticorpos e os diferentes quadros psiquiátricos é de destacar, revelando que os distúrbios paraneoplásicos fornecem, assim, exemplos específicos de como autoanticorpos podem afetar a função neuronal. A deteção e tratamento precoces desta patologia são essenciais. É ainda necessário realçar o papel das doenças autoimunes no conhecimento das doenças psiquiátricas em geral.

Palavras-Chave: encefalite límbica, neuropsiquiatria, diagnóstico psiquiátrico, doenças autoimunes.

ABSTRACT

Background: Autoimmune limbic encephalitis is often revealed as a paraneoplastic syndrome that can affect the central nervous system. It manifests as changes in neuropsychiatric functions and can even occur with isolated psychiatric symptoms. Frequently it is the psychiatrist whom has initial contact with these patients. Thus, it is essential

* Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho. ✉ana_lusamico@hotmail.com.

** Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho.

Recebido / Received: 30.03.2016 - Aceite / Accepted: 04.12.2016.

to consider this pathology in the differential diagnosis, because its early detection and treatment greatly improve the prognosis of several types of neoplasms.

Aims: *The aim of this study was to address autoimmune limbic encephalitis as a differential diagnosis in patients with neuropsychiatric symptoms.*

Methods: *For this a literature search was conducted in PubMed database with the following words: limbic encephalitis, psychiatric.*

Results and Conclusions: *The association between the various types of antibodies and various psychiatric disorders is highlighted, thus showing that paraneoplastic disorders provide specific examples of how autoantibodies may affect neuronal function. In addition to the importance of early detection and treatment of this pathology, it is also necessary to enhance the role of autoimmune diseases in the knowledge of psychiatric disorders in general.*

Key-Words: *limbic encephalitis, neuropsychiatry, psychiatric diagnosis, autoimmune diseases.*

INTRODUÇÃO

A encefalite límbica (EL) é uma patologia inflamatória, que se caracteriza por graves défices de memória, crises convulsivas e sintomas psiquiátricos¹. Quando a etiologia é autoimune (AI), revela-se muitas vezes como uma síndrome paraneoplásica, destacando a importância da sua deteção e tratamento precoces, com melhoria no prognóstico de vários tipos de neoplasias.

Esta patologia pode surgir apenas com sintomas psiquiátricos isolados e, frequentemente, o psiquiatra é o primeiro profissional a contactar com estes doentes².

A consideração desta patologia no diagnóstico diferencial de pacientes com sintomas psiquiátricos é essencial, incluindo aqueles com alterações comportamentais atípicas e complexas.

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi abordar a EL, nomeadamente com etiologia AI, como diagnóstico diferencial em doentes com sintomas neuropsiquiátricos. O reconhecimento e tratamento precoces podem melhorar o seu prognóstico, com redução do risco de complicações fatais, diminuição da ocorrência de défices comportamentais permanentes e tratamento de eventual neoplasia subjacente.

MATERIAL E MÉTODOS

Nesse sentido, foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados *PubMed* em fevereiro de 2016 com as seguintes palavras: *limbic encephalitis, psychiatric*. A pesquisa foi restrita a artigos publicados nos últimos dez anos e em inglês e/ou português. Foram também analisados alguns artigos pertinentes citados nos artigos anteriores.

RESULTADOS

A EL consiste num processo inflamatório do sistema nervoso central (SNC), com consequente degeneração dos neurónios, afetando principalmente as estruturas límbicas, nomeadamente, hipocampo, amígdala e giro do

cíngulo³. A etiologia mais comum é infecciosa, maioritariamente por vírus herpes *simplex* (VHS). Com os avanços da neuro-onco-imu-

nologia, a etiologia AI tem sido cada vez mais reconhecida⁴. O diagnóstico diferencial de EL AI encontra-se discriminado no Quadro I.

Quadro I. Diagnóstico diferencial de encefalite límbica autoimune¹⁻⁵.

<p>Infecciosa:</p> <p>Vírus herpes <i>simplex</i> (VHS) tipo 1 e 2</p> <p>Vírus <i>Varicella zoster</i>, Enterovírus, Neuroborreliose, Adenovírus, HIV, TB, <i>Listeria Cytomegalovirus</i>, vírus herpes 6/7, vírus <i>Epstein-Barr</i>, fúngico/parasitário (em imunocomprometidos)</p> <p>Arbovírus, Poliomielite, Raiva, Vírus do Nilo Ocidental (se história de viagens)</p> <p>Sistémico</p> <p>Neurossífilis</p>
<p>Encefalomielite desmielinizante aguda</p>
<p>Doenças degenerativas:</p> <p>Doença de <i>Creutzfeldt-Jacob</i></p> <p>Doença de <i>Alzheimer</i> rapidamente progressiva</p> <p>Demência de corpos de <i>Lewy</i></p>
<p>Nutricional/Tóxico/Drogas:</p> <p>Encefalopatia de <i>Wernicke</i> (Deficiência de tiamina)</p> <p>Álcool, incluindo síndrome de abstinência</p> <p>Quimioterapia</p> <p>Lítio</p> <p>Outras drogas</p>
<p>Metabólica:</p> <p>Encefalopatia urémica</p> <p>Encefalopatia hepática</p> <p>Distúrbios hidroeletrólíticos</p>
<p>Distúrbios do tecido conetivo e vasculites:</p> <p>Lúpus eritematoso sistémico</p> <p>Doença de <i>Behçet</i></p> <p>Síndrome de <i>Sjögren</i></p> <p>Vasculite/angeíte primária do SNC</p>
<p>Malignidade do SNC</p> <p>Glioma</p> <p>Metástase cerebral</p> <p>Linfoma primário do SNC</p> <p>Linfoma intravascular</p>
<p>Patologia psiquiátrica</p>

O diagnóstico atempado é mandatário, visto a apresentação clínica e radiológica ser semelhante e ambas poderem ter um desfecho fatal sem tratamento. O surgimento de febre e afasia são altamente indicativos de etiologia herpética, enquanto que os sintomas psiquiátricos são característicos da EL AI⁴.

Os doentes com EL AI são muitas vezes inicialmente observados por um psiquiatra⁶, pois, clinicamente, a síndrome clássica evolui ao longo de dias ou semanas e inclui alterações psiquiátricas, com défices cognitivos, nomeadamente, perda de memória de curto prazo ou episódica rapidamente progressiva que pode evoluir para demência, irritabilidade, depressão, alucinações, perturbações de personalidade, distúrbios do sono e/ou estado confusional². As crises convulsivas são comuns e podem preceder em meses o início do défice cognitivo. Muitos pacientes com EL também apresentam sintomas que sugerem o envolvimento de outras áreas do sistema nervoso, como do cerebelo e do tronco cerebral, assim como sinais dos gânglios da base⁵. Dada a variabilidade do fenótipo de apresentação clínica, esta patologia provavelmente é muitas vezes sub-diagnosticada⁷.

A EL AI pode ser dividida em três grupos principais:

1. EL AI associada a “anticorpos onconeuronais clássicos”, ou seja, contra antígenos neuronais intracelulares (Hu, Ma2, CV2, anfisina, descarboxilase do ácido glutâmico (DAG), Ri, e Yo), cuja maioria apresenta neoplasia subjacente⁵. Estes são normalmente resultantes de mecanismos de células T citotóxicas, o dano neuronal parece ser

irreversível e o prognóstico é geralmente mau¹. A exceção são os anticorpos DAG, pois a sua associação a neoplasia é incomum, e a recuperação é possível, embora os doentes muitas vezes sejam menos sensíveis à imunoterapia¹.

2. EL AI associada a anticorpos contra antígenos na membrana celular/sinápticos (contra o complexo CPDV (incluindo LGI1, CASPR2 e contactina-2) e contra os receptores NMDA (anti-NMDAr), AMPA, GABAB, glicina e mGluR1), em que, apesar de alguns casos se tratar de EL paraneoplásica, é muito mais frequentemente não-neoplásica⁵. Pensa-se que a doença neurológica é mediada pelos próprios anticorpos, ocorrendo perturbação da transmissão sináptica normal, tendendo a ter uma melhor resposta à imunoterapia¹⁻².

3. EL AI sem associação a nenhum anticorpo conhecido, ou seja EL seronegativa, em que muitos casos se tratam de EL paraneoplásica e tendem a ter um pior prognóstico^{5,8}. A ausência de anticorpos identificáveis pode dever-se à falta de conhecimento de anticorpos causadores de doença, à presença transitória dos mesmos, ou, possivelmente por estes só serem detetados no líquido cefalorraquidiano (LCR), a não serem rotineiramente procurados⁸.

Relativamente ao diagnóstico de EL AI e após a exclusão de outras causas tratáveis, a investigação deve consistir em:

– Ressonância Magnética (RMN) cerebral, onde comumente se observa um sinal de hiperintensidade nos lobos temporais mediais, mais bem observado em T2 e FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*).

- Porém, muitas vezes, não são observadas quaisquer alterações na RMN;
- Punção lombar, com LCR geralmente com alterações inflamatórias como pleocitose linfocítica, elevação das proteínas e bandas oligoclonais. No entanto, não raramente, estas alterações não são encontradas;
 - Eletroencefalograma (EEG), muitas vezes revelando atividade lenta difusa e, por vezes, atividade epileptogênea focal ou difusa;
 - Investigação abrangente para excluir neoplasia subjacente em todos os casos¹.

A associação do quadro clínico e dos exames laboratoriais supramencionados muitas vezes sugere o diagnóstico de EL AI, porém os resultados normais não o excluem, particularmente a análise do LCR e a RMN normal¹.

A PET (*positron emission tomography*) cerebral tem utilidade, na medida em que pode revelar alterações hipermetabólicas nos lobos temporais, quando a RMN ainda é normal⁹⁻¹¹. Em cerca de 60 a 70% dos casos paraneoplásicos, o quadro neuropsiquiátrico precede os sintomas relacionados com neoplasia. O rastreio corporal total é essencial, nomeadamente uma TAC e/ou um PET¹.

Por último, deve-se procurar detetar os autoanticorpos no soro e no LCR que, em quase todos os doentes, estão em maiores concentrações no soro¹.

A PET-FDG (*Fludeoxyglucose*) total é recomendada se houver suspeita de uma síndrome paraneoplásica na EL AI seronegativa^{3,12}.

Nos doentes com estudo diagnóstico negativo, o acompanhamento deve ser realizado durante, pelo menos, cinco anos na pesquisa de eventual neoplasia³.

DISCUSSÃO

Síndromes Associadas a Antígenos Intracelulares:

- Anticorpos Anti-Hu:

É a síndrome neurológica paraneoplásica conhecida mais comum e manifesta-se comumente como encefalomielite límbica clássica em associação a neoplasia do pulmão de pequenas células, geralmente com mau prognóstico².

Os doentes têm muitas vezes entre 50 a 60 anos, uma longa história de tabagismo, queixas de neuropatia sensorial dolorosa, ataxia cerebelosa, anormalidades do neurónio motor, confusão, amnésia recente, depressão e, raramente, alucinações².

- Anticorpos Anti-Ma2:

Normalmente estão associados a tumores de células germinativas testiculares, geralmente em homens jovens com distúrbios específicos do SNC, mais frequentemente encefalite límbica simultaneamente com encefalite hipotalâmica e/ou do tronco cerebral¹³.

Na sua generalidade os doentes apresentam-se com graves défices de memória de curto prazo e alguns com estados confusionais, desorientação, alterações do humor, nomeadamente depressão e irritabilidade. As alucinações são raras. Estes sintomas ocorrem frequentemente com outros défices neurológicos, como a disfunção visual (diplopia, anormalidades nos movimentos oculares, nistagmo), distúrbios da marcha e bradicinésia².

Parece haver uma ligação entre anticorpos anti-Ma2 e desregulação de sono de origem hipotalâmica, com cerca de um terço destes indivíduos com sonolência diurna excessiva, entre outros sintomas¹⁴.

Em comparação com os doentes com síndromes paraneoplásicas por outros anticorpos intracelulares, os com anticorpos anti-Ma2 isolados podem responder bem ao tratamento da neoplasia e à imunoterapia. Quase metade destes se deterioram neurologicamente, com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 15%, um terço tem melhoria neurológica significativa e 20% a 40% estabilizam^{2,15}.

- Anticorpos anti-CRMP5 e anti-CV2:

Ambos estão associados mais comumente a carcinoma do pulmão de pequenas células e com menos frequência a timomas e outras neoplasias, com prognóstico dependente do tratamento atempado da neoplasia subjacente².

Os doentes com estes anticorpos têm um largo espectro de sintomas neurológicos, com destaque para a coreia, principalmente envolvendo a face, neuropatia óptica e anormalidades do olfato e paladar².

Os anticorpos anti-CV2 / CRMP5 são frequentemente associados a vários défices cognitivos, sendo a demência subaguda o sintoma mais frequente e, raramente, alteração da personalidade, depressão, confusão, psicose, mania e comportamento obsessivo-compulsivo².

Síndromes Associados a Antígenos na Membrana Celular/Sinapse:

- Anticorpos anti-complexo-CPDV:

Estes anticorpos são normalmente associados a encefalite límbica não paraneoplásica, mas podem ocorrer no contexto de um tumor subjacente, mais frequentemente carcinoma do pulmão de pequenas células ou timoma².

Geralmente afeta doentes do sexo masculino, com mais de 40 anos de idade, cujo achado

essencial são graves défices de memória verbal e visual, estado confusional ou desorientação^{1,16-17}. As crises convulsivas são comuns, com a característica altamente distintiva de convulsões distónicas faciobraquiais, caracterizadas por paroxismos distónicos breves e frequentes, tipicamente envolvendo a face e braço ipsilateral, sempre associadas a anticorpos anti-LGI1¹⁸.

Ao invés da encefalite límbica clássica, a pleocitose no LCR é rara e cerca de 40% dos casos têm uma RMN normal^{17,19}.

Está associada a distúrbios psiquiátricos mais difusos do que na encefalite límbica clássica, com mudanças comportamentais frequentes e muitas vezes apatia, irritabilidade e distúrbio do sono REM, que podem ocorrer simultaneamente com sinais de disfunção autonómica, como sialorreia, sudorese, hiponatremia em cerca de metade dos casos, geralmente com um padrão de síndrome de secreção inapropriada de ADH (SIADH) ou hipotermia. As alucinações visuais são raras^{2, 20-21}.

Estes anticorpos também surgem nas síndromes de *Isaacs* e *Morvan*, síndromes caracterizadas por neuromiotonia, hipersalivação, hiper-hidrose e insónia. Os doentes com síndrome de *Morvan* têm um risco elevado de tumor subjacente, geralmente um timoma, cuja maioria apresenta anticorpos anti-CASPR2²².

A distinção significativa entre encefalite límbica causada por estes anticorpos e devido a outras causas é a resposta rápida à imunoterapia, realçando a importância do reconhecimento e tratamento precoces. Cerca de 80% dos doentes melhora neurológica e radiologicamente com tratamento com altas doses de corticóides, imunoglobulina intravenosa ou

plasmaferese. Melhorias neuropsiquiátricas são menos pronunciadas, com a maioria dos indivíduos a evidenciarem défices de memória a curto prazo residuais, apesar de menos graves do que aquando da sua apresentação².

Ao contrário dos com anticorpo anti-NMDAR, as recaídas são incomuns¹.

Existe a possibilidade de que algumas perturbações psiquiátricas pós-parto representem uma forma limitada de EL AI, desencadeada por imunogenicidade intensificada. Alguns estudos sugerem inclusive a triagem sérica de anticorpos-complexo CPDV em mulheres com condições psiquiátricas pós-parto, devido às implicações terapêuticas para tratamentos imunomoduladores²³.

- Anticorpos anti-NMDAR:

Normalmente, ocorre uma encefalite mais difusa, afetando outras estruturas para além do sistema límbico²⁴. Ao contrário de outros tipos de EL AI, a encefalite por anti-NMDAR não tem como sintomas predominantes as alterações de memória ou desorientação, mas sim um quadro clínico típico que se inicia com uma fase psicótica, com comportamento bizarro, pensamentos delirantes e/ou paranóides e alucinações visuais ou auditivas, ansiedade e agitação. Ataxia cerebelosa e hemiparesia também se podem desenvolver com a evolução da doença^{1, 25-28}.

Devido ao quadro clínico predominantemente psiquiátrico, cerca de 75% dos doentes foram inicialmente observados por um psiquiatra ou admitidos numa unidade psiquiátrica, muitas vezes mal diagnosticados com psicose aguda, apresentação fictícia ou abuso de drogas^{2, 25}. Geralmente são doentes do sexo feminino e jovens. Também pode surgir na população

pediátrica, com sintomas iniciais tais como birras, alteração de comportamento, agitação, agressividade e deterioração progressiva do discurso²⁶.

A grande maioria dos doentes apresentam uma síndrome prodrómica tipo viral nas semanas anteriores à desestabilização psiquiátrica. Ao longo das primeiras semanas após a admissão, os doentes rapidamente se deterioram neurologicamente com crises convulsivas e diminuição da consciência. As discinesias oro-língua-faciais são os movimentos anormais mais característicos e também podem ocorrer posturas de posição fetal e evolução para um estado catatónico, com hipoventilação e necessidade de entubação em alguns doentes^{25-26, 29-30}.

Pode-se também observar uma resposta dissociativa a estímulos, na qual os doentes podem resistir à abertura dos olhos, mas a estímulos dolorosos não têm resposta ou esta encontra-se reduzida³¹.

O EEG encontra-se patologicamente alterado em mais de 90% dos doentes e aproximadamente metade não tem alterações na RMN cerebral^{25, 32}.

A probabilidade de uma neoplasia associada depende da idade e sexo, sendo mais frequente nos doentes adultos do sexo feminino²⁶. Doentes do sexo masculino tendem a não ter um tumor subjacente, com níveis mais baixos de anticorpos, menor prevalência de agitação, estado confusional, amnésia e diminuição do nível de consciência⁹.

Aproximadamente 50% dos doentes adultos e 70% dos doentes pediátricos não têm um tumor identificável. Nos com neoplasia subjacente, quase todos desenvolvem sintomas

neuroológicos ou psiquiátricos antes do diagnóstico de neoplasia²⁵⁻²⁶.

Apesar da gravidade dos sintomas, os doentes com encefalite anti-receptor de NMDA frequentemente recuperam com o tratamento, por ressecção tumoral e imunoterapia, com quase metade dos doentes a terem uma recuperação completa, apesar de lenta²⁵⁻²⁶. Destes, a maioria apresenta alterações psiquiátricas significativas aquando a alta, incluindo défices de atenção e dificuldade no planeamento, impulsividade, desinibição comportamental e alguns com distúrbios do sono²⁵.

As recaídas são comuns e geralmente mais leves e dominadas por sintomas neuropsiquiátricos²⁹.

Esta síndrome tem um papel de destaque, devido às suas características proeminentemente do foro psiquiátrico, sugerindo o contributo de relevo do glutamato na patologia psiquiátrica. Os NMDAR têm um papel significativo no desenvolvimento normal do SNC, neuroplasticidade, aprendizagem, memória e comportamento humano²⁷.

As anormalidades neste recetor têm sido implicadas na patofisiologia da esquizofrenia e de perturbações afetivas. Polimorfismos do seu gene têm sido associados a esquizofrenia. Após a utilização de antagonistas de NMDAR surgem sintomas psicóticos e cognitivos semelhantes aos de esquizofrenia³³⁻³⁴. Existe ainda a hipótese de que a disfunção dopaminérgica na esquizofrenia pode ser secundária a hipofunção do recetor de NMDA³⁵. Esta pode incluir uma diminuição na inibição de GABA no córtex pré-frontal, induzir hiperatividade cortical desorganizada, libertação excessiva de acetilcolina

e aumento da transmissão glutamatérgica no córtex pré-frontal aos recetores de AMPA, traduzindo a variabilidade de manifestações psiquiátricas^{27,36}.

É difícil saber qual a percentagem de casos de EL AI por anti-NMDAR que se pode apresentar com patologia psicótica, pois os doentes com esta sintomatologia não são rotineiramente testados para estes anticorpos^{29,37}. Dos estudos realizados, os anticorpos anti-NMDAR foram detetados em 6,5% dos indivíduos que se apresentam com um primeiro episódio psicótico, alguns dos quais com critérios de diagnóstico para esquizofrenia³⁸. Nos com esquizofrenia crónica, a aplicação do teste de anticorpos NMDAR tem sido menos satisfatória³⁹. Apesar disto, a EL AI, nomeadamente por anti-NMDAR, deve ser considerada não só em doentes com psicose inicial, mas também nos com recidiva de sintomas psicóticos positivos e com declínio cognitivo progressivo³⁷.

- Anticorpos anti-recetores AMPA:

O recetor AMPA medeia a maioria da neurotransmissão glutamatérgica rápida no cérebro e desempenha um papel nos mecanismos moleculares de aprendizagem, memória e emoções. Uma das características mais marcantes deste tipo de EL AI é a sua tendência a recidivar².

- Anticorpo anti-recetor GABAB:

Estes anticorpos foram identificados em associação a neoplasia de pulmão de pequenas células e os doentes podem apresentar crises convulsivas, estados confusionais e alterações de memória graves⁴⁰.

CONCLUSÃO

A EL, nomeadamente com etiologia AI, revela-se muitas vezes uma síndrome paraneoplásica, que pode afetar o SNC, manifestando-se com alterações das funções psicológicas e, em graus diferentes, pode envolver a consciência, cognição, comportamento, humor e percepção². A sua natureza reversível torna a sua deteção e tratamento precoces cruciais para um melhor prognóstico.

Como o psiquiatra é o profissional que mais frequentemente contacta inicialmente com estes doentes, devido à proeminência dos sintomas psiquiátricos aquando da apresentação, é essencial realçar a importância de considerar esta patologia como diagnóstico diferencial em relação a outros quadros neuropsiquiátricos². Alterações psiquiátricas isoladas podem ser o primeiro sinal de uma síndrome paraneoplásica, havendo um aumento generalizado no risco no diagnóstico de neoplasia nos primeiros meses após a admissão pela primeira vez numa unidade de internamento de Psiquiatria⁴¹.

Para além de salientar esta hipótese como diagnóstico diferencial, é também de destacar como a compreensão das patologias autoimunes acresce ao conhecimento das doenças psiquiátricas. A base neuroimunológica para doenças deste foro tem surgido como hipótese, e distúrbios paraneoplásicos fornecem exemplos específicos de como autoanticorpos podem afetar a função neuronal⁴². A ligação entre auto-anticorpos individuais, sintomas específicos e suas características temporais e o fato de certas síndromes com auto-anticorpos afetarem apenas áreas específicas do cérebro, podem prever distúrbios neurológicos graves

e auxiliar a orientação do diagnóstico, fornecendo informações valiosas, que facilitam a nossa compreensão das doenças psiquiátricas em geral^{2, 25}.

Por último, e apesar de muitas vezes a reversão dos sinais e sintomas ser bem sucedida, vários doentes que recuperam continuam em risco de recidivas. As readmissões hospitalares, a permanência de perturbações psiquiátricas, nomeadamente do humor, ansiedade crónica e problemas sociais, tais como, desemprego e deterioração das relações interpessoais, levam a um acréscimo de custos diretos e indiretos associados à EL AI⁸. O seu seguimento e orientação adequados devem ser reforçados por uma equipa multidisciplinar.

Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests:*

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

The authors have declared no competing interests exist.

Fontes de Financiamento / *Funding:*

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

The authors have declared no external funding was received for this study.

Bibliografia / *References:*

1. Machado S, Pinto AN, Irani SR. What should you know about limbic encephalitis?. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70(10):817-22.
2. Kayser MS, Kohler CG, Dalmau J. Psychiatric manifestations of paraneoplastic disorders. *Am J Psychiatry.* 2010;167(9):1039-50
3. Shah K, Iloh N, Tabares P, Nnadi C, Sharif Z, Macaluso C. Limbic encephalitis and psy-

- chosis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35(6):682-e1-2.
4. Oyanguren B, Sánchez V, González F, Felipe A, Esteban L, López-Sendón J, et al. Limbic encephalitis: a clinical-radiological comparison between herpetic and autoimmune etiologies. *Eur J Neurol*. 2013;20(12):1566-70.
 5. Asztely F, Kumlien E. The diagnosis and treatment of limbic encephalitis. *Acta Neurol Scand*. 2012;126(6):365-75.
 6. Kung DH, Qiu C, Kass JS. Psychiatric manifestations of anti-NMDA receptor encephalitis in a man without tumor. *Psychosomatics*. 2011;52(1):82-5.
 7. Kitten S, Gupta N, Bloch RM, Dunham CK. Voltage-gated potassium channel antibody associated mood disorder without paraneoplastic disease. *Biol psychiatry*. 2011;70(4):e15-e7.
 8. Sarkis RA, Nehme R, Chemali ZN. Neuropsychiatric and seizure outcomes in nonparaneoplastic autoimmune limbic encephalitis. *Epilepsy Behav*. 2014;39:21-5.
 9. Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain*. 2010;133(6):1655-67.
 10. Fakhoury T, Abou-Khalil B, Kessler RM. Limbic encephalitis and hyperactive foci on PET scan. *Seizure*. 1999;8(7):427-31.
 11. Santiago MDPC, Jurado RS, Llorens RS, Barrios JEA, Rebolleda JF. Limbic Encephalitis Diagnosed With 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2016;41(2):e101-3.
 12. Titulaer M, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus N, Giometto B, Graus F, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2011;18(1):19-e3.
 13. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist*. 2007;13(5):261-71.
 14. Compta Y, Iranzo A, Santamaria J, Casamitjana R, Graus F. REM sleep behavior disorder and narcoleptic features in anti-Ma2-associated encephalitis. *Sleep*. 2007;30(6):767.
 15. Hoffmann L, Jarius S, Pellkofer HL, Schueller M, Krumbholz M, Koenig F, et al. Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological syndromes: 22 newly diagnosed patients and review of previous cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(7):767-73.
 16. Koide R, Shimizu T, Koike K, Dalmau J. EFA6A-like antibodies in paraneoplastic encephalitis associated with immature ovarian teratoma: a case report. *J Neurooncol*. 2007;81(1):71-4.
 17. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*. 2010;133(9):2734-48.
 18. Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2011;69(5):892-900.
 19. Jarius S, Hoffmann L, Clover L, Vincent A, Voltz R. CSF findings in patients with voltage gated potassium channel antibody associated limbic encephalitis. *J Neurol Sci*. 2008;268(1):74-7.
 20. Jacob S, Irani SR, Rajabally YA, Grubneac A, Walters RJ, Yazaki M, et al. Hypothermia in VGKC antibody-associated limbic en-

- cephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(2):202-4.
21. Iranzo A, Graus F, Clover L, Morera J, Bruna J, Vilar C, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2006;59(1):178-81.
 22. Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, Schiza N, Waters P, Mazia C, et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol*. 2012;72(2):241-55.
 23. Gotkine M, Ben-Hur T, Vincent A, Vaknin-Dembinsky A. Limbic encephalitis presenting as a post-partum psychiatric condition. *J Neurol Sci*. 2011;308(1-2):152-4.
 24. Rosenfeld MR, Dalmau JO. Paraneoplastic disorders of the CNS and autoimmune synaptic encephalitis. *Continuum (Minneapolis)*. 2012;18(2):366-83.
 25. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1091-8.
 26. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*. 2009;66(1):11-8.
 27. Kuppuswamy PS, Takala CR, Sola CL. Management of psychiatric symptoms in anti-NMDAR encephalitis: a case series, literature review and future directions. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36(4):388-91.
 28. Kramina S, Kevere L, Bezborodovs N, Purvina S, Rozentals G, Strautmanis J, et al. Acute psychosis due to non-paraneoplastic anti-NMDA-receptor encephalitis in a teenage girl: Case report. *PsyCh J*. 2015;4(4):226-30.
 29. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):63-74.
 30. Schimmel M, Bien CG, Vincent A, Schenk W, Penzien J. Successful treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis presenting with catatonia. *Arch Dis Child*. 2009;94(4):314-6.
 31. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan Long-term outcome without tumor removal. *Neurology*. 2008;70(7):504-11.
 32. Wandinger KP, Saschenbrecker S, Stoecker W, Dalmau J. Anti-NMDA-receptor encephalitis: a severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *J Neuroimmunol*. 2011;231(1-2):86-91.
 33. Beneyto M, Kristiansen LV, Oni-Orisan A, McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH. Abnormal glutamate receptor expression in the medial temporal lobe in schizophrenia and mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(9):1888-902.
 34. Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(1):4-15.
 35. Javitt DC. Glutamate involvement in schizophrenia: focus on N-methyl-D-aspartate receptors. *Prim psychiatry*. 2006;13(10):38-46.
 36. Kjaerby C, Broberg BV, Kristiansen U, Dalby NO. Impaired GABAergic inhibition in the prefrontal cortex of early postnatal phencyclidine (PCP)-treated rats. *Cereb Cortex*. 2014;24(9):2522-32.

37. Hopkins SA, Moodley KK, Chan D. Autoimmune limbic encephalitis presenting as relapsing psychosis. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2013010461.
38. Zandi MS, Irani SR, Lang B, Waters P, Jones PB, McKenna P, et al. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *J Neurol.* 2011;258(4):686-8.
39. Rhoads J, Guirgis H, McKnight C, Duchemin AM. Lack of anti-NMDA receptor autoantibodies in the serum of subjects with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011;129(2):213-4.
40. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABA B receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):67-76.
41. Benros ME, Laursen TM, Dalton SO, Mortensen PB. Psychiatric disorder as a first manifestation of cancer: A 10-year population-based study. *Int J Cancer.* 2009;124(12):2917-22.
42. Goldsmith CA, Rogers DP. The case for autoimmunity in the etiology of schizophrenia. *Pharmacotherapy.* 2008;28(6):730-41.